Konečně můžeme léčit podle odborých doporučení

Před vlastním zahájením jubilejních 20. Jedličkových neuroimunologických a likvorologických dní, které se konaly koncem května 2022, uspořádala společnost Roche sympozium Čas nevrátíš s podtitulem Časné zahájení léčby vysoce účinnou terapií. Okrelizumab byl prvním vysoce účinným, chorobu modifikujícím přípravkem (DMT), který získal úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění v rámci první linie léčby, ovšem za přesně stanovených podmínek. Na sympoziu vystoupili přední čeští odborníci a vítaný zahraniční host – prof. Mar Tintoré (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Španělsko). Sympoziu předsedali prof. Eva Kubala Havrdová (1. LF UK a VFN Praha) a prof. Jan Mareš (FN Olomouc).

V úvodu prof. Mareš zdůraznil, že okrelizumab je první anti-CD20 molekulou, která je schválena pro časnou léčbu vysoce aktivní relaps-remitentní roztroušené sklerózy. Jde o tzv. high efficacy therapy (HET), jež je nyní schválena SÚKL i plátci pro léčbu roztroušené sklerózy v první linii při splnění určitých kritérií. Přijetí této koncepce bylo výsledkem několikaletého úsilí Sekce neuroimunologie a likvorologie České neurologické společnosti ČLS JEP a společnosti Roche. „Jde o historicky klinicky nejvýznamnější rozhodnutí o úhradových kritériích. Eskalační terapie, laterální switch přinesly mnoho pozitivního, ale jak řekl nedávno prof. Hans Peter Hartung z Düsseldorfu, v mnoha případech je léčba přípravky první linie ztrátou času. Ten bychom u našich mladých pacientů s klinicky definitivní roztroušenou sklerózou se známkami nepříznivého vývoje neměli ztrácet. Tyto mladé pacienty bez neurologického deficitu nebo s minimálním deficitem můžeme včasnou léčbou po určité období zcela stabilizovat," uvedl prof. Mareš.

Profesorka Eva Kubala Havrdová v úvodu označila vstup HET do první linie za milník, kterým se mění prognóza pacienta. Za posledních třicet let se prognóza pacientů s RS změnila, i injekční léky první linie měly svůj význam pro zpomalení progrese RS. High efficacy therapy však přináší změnu paradigmatu.

Máme šanci změnit prognózu RS u nových pacientů. Využijme toho!

„Pacient potřebuje naději dobré prognózy," zahájila svou prezentaci prof. Kubala Havrdová. Pro mladého člověka je důležité vědět, že existují účinné léčebné možnosti. Potřebuje tedy bdělého lékaře, který mu pomůže zůstat co nejdéle v dobré kondici jednak včasnou diagnostikou, ale především včasnou a efektivní léčbou. Z registru ReMuS víme, že v ČR je doba od prvních příznaků k zahájení léčby poměrně krátká (v roce 2021 uplynulo průměrně 4,7 měsíce od prvních příznaků k zahájení terapie), což není pravidlem ani ve státech, které považujeme za ekonomicky vyspělejší.

Pravidelnou monitorací je možné ověřit, zda je zvolená léčba dostatečně účinná a bezpečná. Pacient však potřebuje i psychologickou podporu, protože přijmout skutečnost trvalého onemocnění není pro mladého člověka vůbec jednoduché. Pacient však musí sám o sebe dbát a dodržovat pravidla životního stylu a tzv. brain health.

Včasná léčba

Pacient s definitivní RS by měl zahájit léčbu co nejdříve. Pokud nesplňuje všechna kritéria (klinicky izolovaný syndrom, CIS), měl by být také léčen co nejdříve a v tom případě dostávají přednost injekční přípravky první linie.

Pokud se pacient sám rozhodne neléčit, musí být poučen o tom, jaké to může mít následky v dlouhodobém horizontu. Po deseti letech trvání RS ji už nelze ovlivnit tak jako zpočátku.

Prognózu benigní RS nelze stanovit prospektivně. Ani optická neuritida, ani senzorická první ataka nemusejí znamenat dobrou prognózu. Benigní RS lze stanovit až retrospektivně. Pacient s benigní RS umírá ve věku, kdy umírají jeho vrstevníci, což nelze predikovat. Je lépe mít přeléčeno 20 procent pacientů než jediného na vozíku.

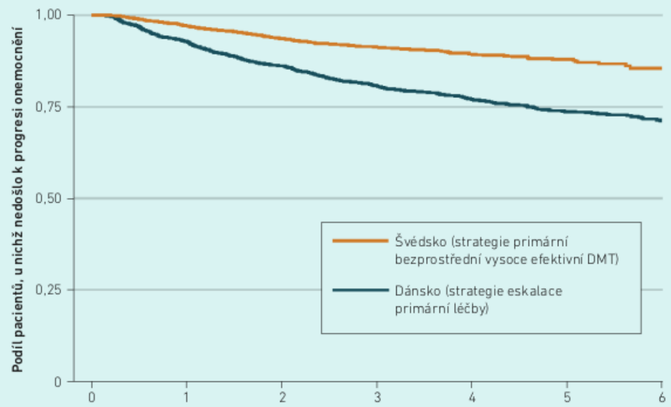
V zahraničí se někdy prosazují trendy nejdříve přivést na svět potomky, teprve pak zahájit léčbu. Plánování gravidity však není důvodem nezahájit terapii.

Se stanovením diagnózy je nutné s pacientem diskutovat o monitoraci a možných nežádoucích účincích, tím je možné jej získat pro adherenci.

Po prvních atakách může mít pacient dojem, že je zdráv, protože často dochází k úplné úzdravě. To je však jen zdání, protože RS postupuje a „tiše" snižuje neurologické rezervy, které jsou značně individuální. Jakmile jsou rezervy vyčerpány, není mozek schopen kompenzace a dochází k disabilitě. V této době je již na účinný terapeutický zásah pozdě. Podle nestorky české imunologie prof. Terezie Fučíkové lze ovlivnit systémový zánět. Jakmile se projeví orgánovým postižením, jde o poslední moment k zahájení účinné léčby.

GRAF 2

Srovnání švédského a dánského registru podle kritéria progression free



Počet pacientů v riziku							
Dánsko	2 161	1 941	1 745	1 459	1 029	587	256
Švédsko	2 700	2 378	2 047	1 434	860	368	57

Zdroj: Spelman T, et al. JAMA Neurol. 2021 Oct1;78(10):1197–1204.

U roztroušené sklerózy je na periferii spuštěn zánět, který prostupuje přes hematoencefalickou bariéru, kde se kompartmentalizuje a zůstává uzavřen uvnitř centrálního nervového systému. „Zatím umíme ovlivnit zánět, nikoli neurodegeneraci," řekla prof. Kubala Havrdová. Podle dat z MSBase, která byla uveřejněna v publikaci Roztroušená skleróza (2013), je nejsilnějším prediktivním faktorem fakt, že pacient není léčen. I pacienti, kteří hned po první atace zahájili léčbu injekčními prvoliniovými přípravky, byli v lepším stavu (s nižší disabilitou) než pacienti, kteří léčbu odmítli nebo jim nebyla doporučena.

Včasné vs. pozdní zahájení HET

V současnosti je již zcela vyvrácena správnost konceptu „watch and wait", tedy v prvních letech počítat relapsy a čekat, jak se RS bude vyvíjet. Postižení mozku progreduje od samého počátku a nepostihuje mozek jen fokálně (léze), ale také bílou hmotu (narušuje nervová vlákna), a dokonce působí změny v mozkové kůře, na což se přišlo až po vstupu novějších přístrojů magnetické rezonance (3 a 7 Tesla) do diagnostiky.

Progrese onemocnění na injekční léčbě první linie vedla některé neurology k zahájení HET v časné době po diagnóze. Kumulativní riziko progrese bylo za desetileté sledování po pozdním zahájení HET o 66 procent vyšší než při včasném zahájení (HR = 0,34; 95% CI 0,23–0,51; p < 0,001; He A, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. Lancet Neurol. 2020 Apr;19(4):307–316).

V retrospektivní studii byla použita data z MSBase a Swedish MS registry: 213 pacientů bylo léčeno časně (do dvou let od prvních příznaků) oproti 253 pacientům s pozdním zahájením terapie (4–6 let od začátku RS) bez ohledu na předchozí terapii.

Průměrné skóre EDSS na začátku bylo srovnatelné u obou skupin (2,2 vs. 2,1). V šestém roce choroby bylo EDSS 2,2 (± 1,6) u časné terapie versus 2,9 (± 1,8) u pozdní terapie (p < 0,0001). Tento rozdíl trval v každém dalším roce do desátého roku doby sledování, kdy činilo EDSS 2,3 (± 1,8) vs. 3,5 (± 2,1) (p < 0,0001) (*viz graf 1*).

Profesorka Kubala Havrdová uvedla, že všechny retrospektivní studie z dat registrů (například Harding K, et al. JAMA Neurol. 2019 May) mají stejný charakter. Z toho plynou důsledky pro klinické rozhodování: je-li zahájena terapie, je další prognóza závislá na efektivitě léčby pro individuálního pacienta. Ponechání pacienta na léčbě, na které má další ataky, je stejné, jako kdyby nebyl léčen. Proto je nutné pacienta na prvoliniové léčbě pečlivě monitorovat, aby nedošlo k minutí okamžiku, kdy je nutné léčbu pro neúčinnost včas eskalovat. „V současné době se kritizuje opatrný eskalační přístup, který může plynout z obav lékaře z nežádoucích účinků vysoce efektivní terapie. Odpovědnost za průběh i nežádoucí účinky musí být sdílena lékařem s pacientem. Je namístě účinná monitorace účinnosti léčby i jejích nežádoucích účinků," upozornila prof. Kubala Havrdová.

Velkou roli při terapeutické rozvaze hrají úhradová kritéria. Jaký mohou mít dopad na progresi onemocnění, ukazuje porovnání dat z švédského a dánského registru. Ve Švédsku je léčba zahajována HET, v Dánsku je v důsledku úhradových regulí obvyklá eskalace. O výsledcích hovoří graf 2.

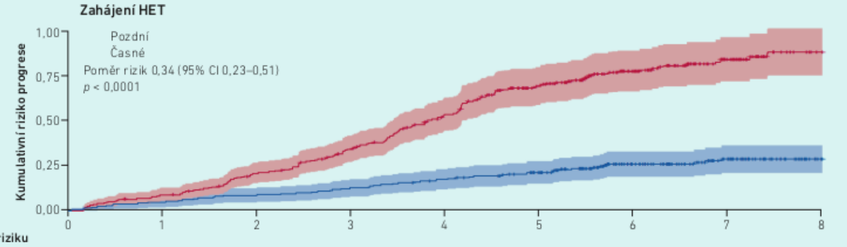
Nejnovější data pocházejí z Finska (Hanninen K, et al. Journal of Neurology. 2022;269:913–922). Pravděpodobnost šestiměsíční potvrzené progrese disability po pěti letech od zahájení léčby byla ve skupině HET 28,4 procenta vs. 47,0 procenta u DMT se střední účinností (p = 0,013). Data byla čerpána z finského registru.

Situace se změnila i pro české pacienty

„Po tříleté usilovné práci a jednáních s plátci máme možnost u nově diagnostikovaných pacientů s jistou roztroušenou sklerózou a některými nepříznivými prognostickými markery zahájit léčbu okrelizumabem ihned. Je to skok dopředu a znamená změnu paradigmatu. Musíme však na to myslet již při plánování diagnostických vyšetření. Je nesmírně důležité, aby byli informováni i praktičtí neurologové a praktičtí všeobecní lékaři, aby odeslali pacienta s podezřením na roztroušenou sklerózu včas do centra vysoce specializované odborné péče. Musíme myslet především na to, že pacient chce být v pořádku i za několik desetiletí. Nyní máme šanci, abychom toho dosáhli u našich nových pacientů," uzavřela prof. Kubala Havrdová.

GRAF 1

Porovnání kumulativního rizika progrese disability mezi časnou a pozdní HET



Počet pacientů v riziku								
Skupina s pozdní HET	253 (0)	251 (2)	248 (5)	242 (11)	233 (20)	209 (44)	145 (108)	90 (163)	48 (205)
Skupina s časnou HET	213 (0)	213 (0)	213 (0)	213 (0)	211 (2)	198 (15)	141 (72)	101 (112)	48 (165)

Zdroj: He A, et al. Lancet Neurol. 2020 Apr;19(4):307–316.

Prognostické faktory RS a dynamický model pro predikci u CIS

Profesorka Mar Tintoré z Barcelony uvedla svou prezentaci: „Roztroušená skleróza je dlouhotrvající onemocnění a pacienti s ním žijí dlouhá desetiletí. V historických klinických studiích nalézáme údaje, za jak dlouho budou naši pacienti potřebovat oporu při chůzi, kdy se dostanou k těžké disabilitě nad EDSS 6."

Více než 50 procent pacientů vyvine těžkou disabilitu za 20–25 let. Data z retrospektivní studie barcelonské kohorty pacientů s klinicky izolovaným syndromem (CIS) sledovaných v letech 1995–2016 (Tintore M, et al. MSJ 2019:Oct 15) ukazují, že devět procent pacientů s počtem T2 lézí vyšším než deset při diagnóze dosáhlo za 15 let EDSS ≥ 6. „Bylo to pro nás překvapením, protože podobné sledování ve Velké Británii uvádělo ve stejné skupině 53 procent pacientů s EDSS > 6 po patnácti letech průběhu onemocnění, což může být přičteno na vrub nižšího počtu pacientů v britské kohortě a také tomu, že pacienti vesměs nebyli léčeni," řekla prof. Mar Tintoré (Brexet PA, et al. N Engl J Med. 2002;346:158–164).

S příchodem prvních léčebných možností se prognóza pacientů dramaticky změnila. Do výsledků sledování se však promítají i postupně se měnící diagnostická kritéria od původních Poserových až po nejnovější McDonaldova kritéria z roku 2017, která umožňují časnější stanovení diagnózy, a tím i zahájení léčby. O tom zcela jasně vypovídá porovnání výsledků studií mezi lety 1994–2017, kdy došlo ke zkrácení času od první ataky (CIS) k diagnóze definitivní RS o 68 procent a k 84% zkrácení doby od CIS k zahájení léčby. Pacienti v době dostupné léčby a nových diagnostických kritérií mají významně nižší riziko progrese k EDSS ≥ 3 než dříve (*viz tabulku*).

Riziko perzistentní disability u RS diagnostikované v dětském věku (POMS, pediatric onset of MS)

Italský registr obsahuje údaje téměř 60 000 pacientů s RS. Do sledování bylo na základě předem stanovených kritérií vybráno 3 198 pacientů s POMS, u nichž onemocnění probíhalo alespoň tři roky (sběr dat do roku 2019). Následně byla sledována a porovnávána progrese EDSS se začátkem POMS v následujících časových úsecích: před rokem 1993, 1993–1999, 2000–2006 a 2007–2013. S časem narůstal podíl léčených pacientů i podíl pacientů na HET a také doba léčby. Riziko dosažení EDSS ≥ 4 a EDSS ≥ 6 se s postupem času statisticky významně snižovalo. Souhrnem došlo k 50–70% redukci rizika disability v důsledku časnější léčby (Barancini D, et al. JAMA Neurol. 2021).

Vliv progrese disability

Stále se však objevuje akumulace disability, která je spojena s progresí RS a má velký vliv na kvalitu života. Jde o potíže velmi širokého spektra: obtížná chůze, sfinkterové problémy, poruchy spánku, bolest, omezení hybnosti, spasticita vedoucí k deformitám až po upoutání na invalidní vozík.

Progrese disability má i sociální důsledky: po deseti letech průběhu RS činila pravděpodobnost, že si dánský pacient s RS udrží zaměstnání, 50 procent (Pfleger CC, et al. Mult Scler. 2010;16:121–126). Ze stejné práce pocházejí data o tom, že pacienti s RS méně často zůstanou v manželství/partnerství než zdraví lidé (v průběhu 25 let). Recentní práce (McKay KA, et al. JAMA Neurol. 2021;78:478–482) naznačuje, že pacienti s POMS dosahují nižšího vzdělání a následně i výdělků a více využívají sociálních dávek v dospělosti. Mnoho dalších prací prokazuje, že skóre EDSS inverzně koreluje s kvalitou života.

TABULKA

Pravděpodobnost dosažení EDSS ≥ 3 ve 40 letech podle diagnostických kritérií

0,76 (0,56–0,87) při použití Poserových kritérií
0,44 (0,33–0,54) při použití McDonaldových kritérií 2001–2004
0,32 (0,11–0,48) při použití McDonaldových kritérií 2005–2009
0,22 (0,11–0,32) při použití McDonaldových kritérií 2010–2016
0,07 (0,00–0,18) při použití McDonaldových kritérií 2017–2020

Podle Tintore M et al. Neurology. 2021 Sep.

Predikce rychle progredující disability

Pro predikci rychlé progrese disability je nutné vytipovat „red flags" pro vysoce aktivní RS (Iacobaeus E, et al. MSJ 2020; Arrambide G, et al. ECTRIMS 2018). Z citovaných prací prof. Tintoré zdůraznila klíčové charakteristiky maligního průběhu RS:

Z klinických příznaků lze za známku rychlé progrese považovat:

- na začátku onemocnění – vyšší věk nebo POEMS, motorické symptomy,
- v časném průběhu (první dva roky) – nedostatečné zotavení po prvních dvou relapsech (včetně kognitivního postižení, únavy), vysoká frekvence relapsů (více než tři v prvních dvou letech) či jakákoli známka průlomu průběhu onemocnění při HET,
- kombinace faktorů.

Nálezy na MR:

- na začátku – ≥ 2 gadolinium enhancující léze, vysoký počet T2 lézí, přítomnost míšních a/nebo infratentoriálních lézí,
- v časném průběhu – ≥ 2 nové gadolinium enhancující léze, ≥ 1 nová spinální léze, atrofizace mozku a míchy (pokles objemu bílé hmoty ≥ 0,817 % v prvním roce),
- kombinace faktorů.

Biomarkery

- vysoká a stoupající koncentrace lehkých řetězců neurofilament v likvoru.

V současnosti se mění pohled na fenotypy RS: CIS, RR RS a SP RS. Množí se důkazy, že RS začíná již v preklinické době, před první atakou, a progrese nastupuje v samotném začátku onemocnění. Záleží na mozkové a kognitivní rezervě, kdy dojde k prvním symptomům.

Progrese nezávislá na atakách (PIRA)

„Profesor Kappos na základě dat ze studie OPERA upozornil na skutečnost, že k progresi může dojít bez vztahu k relapsům," řekla prof. Tintoré. Progrese nezávislá na atakách (progression independent of relapse activity, PIRA) v počátcích onemocnění je jednoznačně negativním prediktivním faktorem na rozdíl od zhoršení spojeného s relapsy (Relapse-Associated Worsening, RAW). PIRA bývá přítomna i v časném stadiu POMS.

Prognostické faktory z barcelonské kohorty CIS

Celkem 410 pacientů s CIS bylo sledováno po průměrnou dobu deseti let. Primárním cílem byla doba do dosažení EDSS ≥ 6. Jako závažný prognostický faktor se ukázal vysoký počet T2 lézí zpočátku onemocnění (≥ 10, přičemž někteří pacienti měli 20 a více lézí, což ještě zvyšuje pravděpodobnost rozvoje agresivní RS). Záleží i na lokalizaci lézí – infratentoriální a míšní léze ve stadiu CIS jsou spojeny s horší prognózou. Nárůst počtu a objemu T2 lézí v prvních pěti letech je spojen s významně rychlejší progresí disability a přechodem do SP RS. Podobný efekt má i ztráta objemu mozkové a míšní hmoty.

Environmentální faktory a komorbidity

„Nezáleží jen na klinických a genetických faktorech, velkou roli hrají ještě další okolnosti," prohlásila prof. Tintoré. Na tíži progrese se podílejí koncentrace vitaminu D, dietní návyky, hmotnost pacienta, pohybová aktivita a především kouření. Tyto faktory lze monitorovat a aktivně ovlivnit.

Pacienti stárnou a mají stále častěji komorbidity, které mohou ovlivnit průběh RS. Jde o psychiatrické komorbidity (bipolární porucha, úzkost a deprese), které vedou k rychlejší progresi EDSS. Také migréna, epilepsie, ischemická choroba srdeční a dyslipidémie jsou onemocnění, která mohou zvyšovat riziko nárůstu skóre EDSS. Uvažuje se i o vlivu hypertenze, diabetu a CHOPN. Genomová analýza 7,8 milionu vzorků prokázala, že tíže RS je ovlivněna též geneticky.

B6